

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
(Vorstand: Prof. Dr. F. Flury)

Beiträge zur Pharmakologie der seltenen Erdmetalle.

III. Mitteilung: Über das Samarium.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der

Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Hermann Dürr

Zahnarzt

aus

Uengershausen (Unterfranken).

Würzburg 1928.

Druck von P. Kilian & Co.

Referent:

Privatdozent Dr. Hans Steidle.

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen reihen sich den früher im Institut ausgeführten Arbeiten von S. Hara³⁾ und M. Ding¹⁾ über Cerium bezw. Yttrium an.

Das Samarium ist ein weißlich graues, glänzendes Metall, das an der Luft gelb anläuft und sich mit einer Oxydschicht bedeckt. Es steht in der VIII. Gruppe und in der 7. Reihe des periodischen Systems; sein Atomgewicht beträgt 150,4. Samarium ist dreiwertig. Es kommt in verschiedenen Mineralien vor, wie dem Samarskit, Monazit und Orthit.

Über die biologischen Wirkungen des Samariums wissen wir noch sehr wenig. G. R. Mines⁵⁾ prüfte die Wirkung von Samariumchlorid auf das isolierte Froschherz (s. unten). Pompeani⁶⁾ fand, daß Samariumchlorid die Harnsäureausscheidung bei Patienten mit rheumatischen und arthritischen Affektionen deutlich verstärkt. Über teilweise erfolgreiche Anwendung von Samariumnitrat (intravenöse Einverleibung) bei Lungentuberkulose berichten Esnault und Brou²⁾.

Zu meinen Versuchen verwendete ich Samariumnitrat. Das betreffende Präparat (weißlich-gelbes Pulver) war Herrn Prof. Flury von der Deutschen Gasglühlicht-Auer-Gesellschaft m. b. H., Berlin, in liebenswürdiger Weise überlassen worden. Bei einigen Versuchen verwendete ich Samariumchlorid, das aus dem Nitrat hergestellt worden war (Zugabe von Ammoniak zu einer wässerigen Nitratlösung; Bildung von unlöslichem Samariumhydroxyd; Abnutschen; Lösen des Rückstandes in stark verdünnter Salzsäure). Alle von mir verwendeten Lösungen reagierten gegenüber Lackmus neutral.

Wirkung auf Rinderserum.

Die Ergebnisse der Versuche mit Samariumnitrat (Lösungen in destilliertem Wasser) gehen aus der Tabelle hervor.

Tabelle 1.

Konzentration von Samariumnitrat	Wirkung auf das Rinderserum
1 : 20	Sofort starke Fällung
1 : 50	" " "
1 : 100	" " "
1 : 200	Sofort Fällung
1 : 1000	Keine Fällung
1 : 2000	" "
1 : 5000	" "
1 : 10000	" "
1 : 50000	" "
1 : 100000	" "
1 : 500000	" "
1 : 1000000	" "
1 : 2000000	" "
1 : 5000000	" "

Samariumchlorid rief etwa in den Konzentrationen 1:20 und 1:50 bei Rinderserum eine Fällung hervor; bereits in der Konzentration von ungefähr 1:100 war die Substanz unwirksam.

Samarium bewirkt also wie Yttrium [M. Ding¹⁾ S. 6] nur in stärkeren Konzentrationen Eiweißfällung. Es steht dadurch im Gegensatz zum Cerium [S. Hara³⁾ S. 222] und Lanthan [Sh. Kozawa⁴⁾ S. 158], die wohl in mittleren Konzentrationen aus Lösungen Eiweiß ausfällen, aber nicht in starken und schwachen.

Wirkung auf die Hefegärung.

Zu den Versuchen wurde eine 4%ige wässrige Traubenzuckerlösung und eine 20- bzw. 5%ige wässrige Aufschwemmung von Hefe benützt; die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Die Resultate waren einander widersprechend und bei mehrfacher Wiederholung der Versuche wechselnd. Jedenfalls besaß Samariumnitrat in Konzentrationen von 1:10 bis 1:1000000 keinen erheblichen Einfluß auf die Vergärung von Traubenzucker durch Hefe.

Wirkung auf verschiedene Tierarten.

1. Paramäcien.

Es wurden Lösungen von Samariumnitrat in destilliertem Wasser verwendet. Die Grenze der Wirksamkeit von Samariumnitrat gegenüber Paramäcien lag zwischen 1:50000 und 1:100000.

Tabelle 2.

Konzentration von Samariumnitrat	Wirkung auf Paramäcien
1:1000	Sämtliche Tiere sofort bewegungslos
1:5000	Nach 5 Minuten alle Tiere bewegungslos
1:10000	Nach 15 Minuten die Mehrzahl der Tiere bewegungslos; ein Teil der Tiere bewegte sich schraubenförmig bzw. rollte sich um die Längsachse, nach 6 Stunden alle Tiere bewegungslos
1:50000	Nach 24 Stunden etwa die Hälfte der Tiere bewegungslos
1:100000	Innerhalb von 24 Stunden keine Wirkung

2. Fische.

In Gläser mit 1 bzw. $\frac{1}{2}$ Liter Leitungswasser, das Samariumnitrat in den Konzentrationen 1:1000000, 1:500000,

1 : 200 000, 1 : 100 000, 1 : 80 000, 1 : 20 000 und 1 : 1000 enthielt, wurde je ein 10 bis 15 cm langer Weißfisch aus dem Main für $\frac{1}{2}$ Stunde gebracht. Bei der Konzentration 1 : 20 000 war eine leichte Trübung entstanden; bei der Konzentration 1 : 1000 war Fällung eingetreten; in diesem Falle wurde während des Versuchs des öfteren der Inhalt des Glases umgerührt. In keinem Falle konnte ein Einfluß des Samariumnitrats auf die Fische festgestellt werden.

3. Frösche.

Einer Reihe von Wasserfröschen (*Rana esculenta*) wurden Lösungen von Samariumnitrat in destilliertem Wasser jeweils in einen Oberschenkellymphsack eingespritzt.

Tabelle 3.

Wasser- frosch Nr.	Subkutane Injektion von — g Samarium- nitrat pro kg Körpergewicht	Wirkung
I	0,016	Innerhalb von 14 Tagen keine Wirkung
II	0,100	„ „ 14 „ „ „
III	0,190	„ „ 14 „ „ „
IV	0,320	„ „ 14 „ „ „
V	0,600	„ „ 14 „ „ „
VI	1,6	Am 11. Tage nach der Injektion tot
VII	1,6	„ 10. „ „ „ „
VIII	4,5	„ 1. „ „ „ „
IX	8,0	„ 1. „ „ „ „

Bei den Tieren VI bis IX trat nach 2 Stunden eine starke, bleibende Rötung der Injektionsstelle und ihrer Umgebung sowie Lähmung des betreffenden Hinterbeines auf. Die Frösche VI und VII konnten nach einem Tag, die Tiere VIII und IX schon nach zwei Stunden, auf den Rücken gelegt, sich nicht von selbst in die normale Lage zurückbringen. Bei allen gestorbenen Tieren wurde bei der Sektion

in dem Lymphsack, in den Samariumnitrat injiziert worden war, eine größere Menge klarer Flüssigkeit angetroffen; die betreffenden Muskeln waren blaß und etwas erweicht; das Herz stand stets in Diastole still.

Die kleinste letale Dosis von Samariumnitrat für Wasserfrösche liegt nach meinen Versuchen ungefähr bei 1,6 g pro kg Körpergewicht.

4. Ratten.

3 Ratten wurde Samariumnitrat (10 %ige Lösung in destilliertem Wasser) in den Mengen von 0,5 g (Ratte I), 1 g (Ratte II) und 2 g (Ratte III) pro kg Körpergewicht unter die Rückenhaut neben die Schwanzmuskulatur injiziert.

Bei den Tieren I und III trat nach 8 bzw. 6 Tagen an der Injektionsstelle eine sehr starke, sich langsam ausbreitende Nekrose auf, durch die vor allem die Haut, aber auch die darunter liegenden Muskeln betroffen wurden. Es lag schließlich Muskulatur in großem Umfange frei zu Tage. Die Ratte I nahm während der 12tägigen Beobachtungszeit 25 g ab; bei der Ratte III trat nach 1 Tag eine Lähmung des einen Hinterbeines auf. Andere krankhafte Erscheinungen stellten sich bei den 3 Tieren innerhalb von 12 Tagen nicht ein.

5. Meerschweinchen.

Tabelle 4.

Meerschweinchen Nr.	Subkutane Injektion von — g Samarium- nitrat pro kg Körpergewicht	Wirkung
I	0,1	Innerhalb von 14 Tagen keine Wirkung
II	0,5	Am 1. Tage nach der Injektion tot
III	1,0	„ 2. „ „ „ „ „ „

Die Sektion der Tiere II und III ergab nur an der Injektionsstelle eine starke Hyperämie, die darunter liegenden Muskeln waren teilweise nekrotisch.

6. Katze.

Einer Katze von 3,0 kg Gewicht wurde 1 g Samariumnitrat (in 10 ccm destilliertem Wasser gelöst) per os gegeben. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde erbrach das Tier etwas mit Schleim gemischte Flüssigkeit, die Speichelsekretion war vermehrt. Nach 2 Stunden nahm das Tier vorgesetzte Milch zu sich. Irgendwelche krankhafte Erscheinungen wurden bei der Katze in den folgenden 5 Tagen nicht beobachtet.

Wirkung auf den Kreislauf.

1. Versuche an isolierten Froschherzen.

Zu den Versuchen wurden die Herzen von Wasserfröschen verwendet, Versuchsanordnung nach W. Straub und H. Fühner.

In der Konzentration 1 : 150000 hatte Samariumnitrat keine Wirkung. In der Konzentration 1 : 100000 veranlaßte es in der Regel für 5—10 Minuten eine geringe Abnahme der Hubhöhe. Bei der Konzentration 1 : 50000 nahm meist die Hubhöhe etwa um $\frac{1}{3}$ ab; die Vergiftung war durch „Auswaschen“ rasch zu beheben; auch spontan trat Erholung nach ungefähr einer $\frac{1}{2}$ Stunde ein. Die Konzentration 1 : 10000 hatte eine sehr starke Abnahme der Hubhöhe zur Folge; nach ungefähr 30 Minuten kontrahierte sich die Kammer gewöhnlich nur noch ganz schwach; gelegentlich kam es zu vollkommenem diastolischen Stillstand. Durch Auswaschen konnte das Herz wieder zum Schlagen gebracht werden; die Erholung war freilich meist eine recht unvollkommene. Bei der Konzentration 1 : 1000 stand das Herz nach etwa 1 Minute in Diastole still; Auswaschen mit Ringerlösung war erfolglos. Die Schlagfolge wurde durch Samariumnitrat nicht beeinflusst.

Die durch Samariumnitrat (1 : 10000) hervorgerufene Schädigung eines Herzens konnte durch Atropin. sulfuric. (0,6 mg in wässriger Lösung zu 1 ccm Ringerlösung) nicht aufgehoben werden. Ebenso wenig vermochte Atropin die Wirkung von Samariumnitrat (1 : 10000) zu verhindern.

Samariumchlorid bewirkte in der Konzentration von etwa 1 : 100000 ebenfalls eine geringe, vorübergehende Abnahme der Hubhöhe und in der Konzentration von ungefähr 1 : 10000 eine ähnliche Schädigung wie Samariumnitrat in der gleichen Konzentration.

Zu erwähnen ist noch, daß G. R. Mines⁶⁾ bei einem Froschherz durch Durchströmung mit einer 0,00001 mol. Lösung von Samariumchlorid diastolischen Stillstand veranlaßte.

2. Versuche an Froschgefäßpräparaten.

Die Versuche wurden an großen, nach der Methode von A. Läwen und P. Trendelenburg präparierten Wasserfröschen ausgeführt.

In der Konzentration von etwa 1 : 10000 hatte Samariumnitrat keine Wirkung auf die Froschgefäße. In der Konzentration von ungefähr 1 : 1000 verursachte es eine geringe, in der Konzentration von etwa 1 : 500 eine deutliche Verengerung; so sank die Zahl der in der Minute ausfließenden Tropfen bei der Konzentration von etwa 1 : 500 einmal von 29 auf 19.

Wirkung auf Rinderblutkörperchen.

Es wurde die Wirkung von Samariumnitrat (Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung) auf „gewaschene“ Rinderblutkörperchen geprüft. Die bei wiederholten Versuchen erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle 5 auf S. 10 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Konzentra- tion von Samarium- nitrat	Wirkung auf Rinderblutkörperchen		
	Hämolyse	Agglutination	Bemerkung
1:20	Keine Hämolyse	Keine Agglutination	Braune Verfärbung
1:50	" "	" "	"
1:100	" "	" "	"
1:200	Ganz geringe Hämolyse oder keine Hämolyse	Teilweise Agglutination	
1:500	Geringe Hämolyse	"	
1:1000	"	Agglutination aller Blutkörperchen	
1:2000	"	"	
1:5000	"	"	
1:10000	"	"	
1:20000	"	"	
1:50000	Ganz geringe Hämolyse	Teilweise Agglutination	
1:100000	Keine Hämolyse	"	
1:200000	" "	"	
1:1000000	" "	Keine Agglutination	
1:2000000	" "	" "	
1:5000000	" "	" "	
1:10000000	" "	" "	

Samariumnitrat rief also nur in mittleren Konzentrationen eine leichte Hämolyse hervor; auch veranlaßte es nur in solchen Konzentrationen eine Agglutination der Erythrocyten. Erwähnt sei, daß Lanthan auf Blut in mittleren Konzentrationen stark hämolytisch wirkt, während es in schwachen und starken Konzentrationen wenig oder gar nicht hämolysiert [Sh. Kozawa⁴⁾].

Wirkung auf die Muskeln.

1. Versuche an Muskelpräparaten von Wasserfröschen.

Nerv-Muskelpräparate (Muscul. gastrocnemius und Nerv. ischiadicus): rhythmische Reizung durch Induktionsschläge.

Bepinseln der Muskeln mit Lösungen von Samariumnitrat in physiologischer Kochsalzlösung (1 : 10000, 1 : 1000 und 1 : 100) hatte keine deutliche Wirkung auf die Hubhöhe (direkte Reizung). Auch 10 Minuten langes Einlegen in Lösungen 1 : 10000 und 1 : 1000 war ohne Einfluß auf die Kontraktionsgröße (direkte und indirekte Reizung): dagegen wurde bei einem Muskel, der 5 Minuten lang in einer Lösung 1 : 100 gelegen war, eine mäßige Abnahme der Hubhöhe beobachtet.

2. Versuche an isolierten Uterusstreifen (Schwein).

Samariumnitrat rief in der Nährlösigkeit (Tyrode-Lösung von 38° C.) in stärkeren Konzentrationen Trübung (1 : 10000) bzw. Fällung (1 : 1000) hervor, in letzterem Fall wurde die betreffende Lösung während des Versuchs wiederholt mit einem Glasstab umgerührt.

In der Konzentration 1 : 100000 war Samariumnitrat wirkungslos. In den Konzentrationen 1 : 10000 und 1 : 1000 verursachte es Abnahme der Kontraktionsgröße und eine erhebliche Beschleunigung der Uterustätigkeit.

Lokale Wirkung.

Auf die Zunge gebracht wirkte Samariumnitrat „zusammenziehend“: es schmeckte bitter.

Eine 1%ige und eine 10%ige Lösung von Samariumnitrat in destilliertem Wasser riefen an der Konjunktiva eines Kaninchens nur eine leichte, rasch vorübergehende Rötung hervor.

Auf die lokal nekrotisierende Wirkung der Substanz bei subkutaner Anwendung wurde schon hingewiesen (Versuche an Fröschen, Ratten, Meerschweinchen).

Zusammenfassung.

Es wurde Samarium hinsichtlich seiner pharmakologischen Wirkungen näher untersucht:

1. Samariumnitrat bewirkte, Rinderserum zugesetzt, in Konzentrationen von 1 : 20 bis 1 : 200 Fällung.
2. Auf die Hefegärung hatte Samariumnitrat keinen deutlichen Einfluß.
3. Es wurde die Wirkung von Samariumnitrat auf verschiedene Tierarten untersucht.

Die tödliche Grenzkonzentration für Paramäcien liegt zwischen 1 : 50 000 und 1 : 100 000. Die Dosis letalis minima für *Rana esculenta* bei subkutaner Einverleibung beträgt ungefähr 1,6 g pro kg Körpergewicht, die für Meerschweinchen liegt zwischen 0,1 und 0,5 g/kg. Für eine Ratte waren 2 g/kg, subkutan gegeben, nicht tödlich. Bei einer Katze rief 1 g, per os verabreicht, nur Erbrechen hervor.

4. Am isolierten Froschherz (*Rana esculenta*) verursachte Samariumnitrat Abnahme der Hubhöhe; die Grenze der Wirksamkeit lag in der Regel bei der Konzentration 1 : 100 000; in der Konzentration 1 : 1000 bewirkte die Substanz in etwa 1 Minute diastolischen Stillstand.
5. Am Læwen-Trendelenburg'schen Präparat löste Samariumnitrat in den Konzentrationen von etwa 1 : 500 und 1 : 1000 Verengerung der Gefäße aus.
6. Auf isolierte Gastrocnemien von Wasserfröschen hatte Samariumnitrat keine Wirkung.
7. Auf isolierte Uterusstreifen (Schwein) wirkte Samariumnitrat in den Konzentrationen 1 : 10 000 und 1 : 1000 erregend.

8. Samariumnitrat hatte bei subkutaner Einverleibung in der Regel eine starke örtliche Nekrose zur Folge.

Nach den vorliegenden Untersuchungen schließt sich das Samarium in seinen pharmakologischen Wirkungen an das Cerium und das Yttrium an. Es scheint im allgemeinen weniger giftig zu sein als das letztere.

Literatur.

1. M. Ding: Über das Yttrium. Inaug.-Dissertation. Würzburg 1927.
2. Esnault und Brou: Résultats du traitement de quelques cas de tuberculose pulmonaire chronique par les sulfates de terres rares. Bull. et mem. de la soc. med. des hop. de Paris **36**, 606, 1920. Zit. nach: Ber. über die gesamte Physiol. **4**, 152, 1921.
3. S. Hara, Über das Cerium. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **100**, 217, 1923.
4. Sh. Kozawa: Beiträge zum arteigenen Verhalten der roten Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. **60**, 146, 1914.
5. G. R. Mines: Action of tri-valent kations. Journ. of physiology **42**, 309, 1911.
6. Pompeani: De l'action des sels de terres rares sur l'élimination de l'acide urique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, 1924. Zit. nach: Ber. über die gesamte Physiologie **25**, 327, 1924.

Lebenslauf.

Ich, *Hermann Dürr*, bin am 19. April 1904 als Sohn des Landwirts Jakob Dürr und seiner Ehefrau Babette, geb. Bruder, zu Uengershausen (Unterfranken) geboren. Von meinem 6. Lebensjahre ab besuchte ich die dortige Volksschule und trat im Herbst 1914 in das Realgymnasium zu Würzburg über, wo ich im April 1923 die Reifeprüfung ablegte. An der hiesigen Universität studierte ich 3 Semester Nationalökonomie, dann Zahnheilkunde, legte im Mai 1926 die zahnärztliche Vorprüfung, im März/April 1928 das zahnärztliche Staatsexamen ab. Vom 1. Mai 1928 bis 1. November 1928 war ich als Assistent in Wiesbaden tätig.

